

Untersuchung über behandlungsspezifische Nebenwirkungen
von Clofibrat und einer Kombination aus Clofibrat mit Orot-
säure auf das Gerinnungs- und Fibrinolysesystem und über
eine Modifikation der Standardpapierfibrinolyse nach Goossens.

Hans Rath

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

Untersuchung über behandlungsspezifische Nebenwirkungen
von Clofibrat und einer Kombination aus Clofibrat mit Orot-
säure auf das Gerinnungs- und Fibrinolysesystem und über
eine Modifikation der Standardpapierfibrinolyse nach Goossens.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Rath

aus

München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Professor Dr. N. Goossens

Mitberichterstatter: Professor Dr. N. Zöllner

Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 11. 1977



Mein Dank gilt

Herrn Professor Dr. N. Goossens, der mir die Anregung zu diesem Thema gab und mir mit Rat und Kritik jederzeit zur Seite stand,

Herrn Dr. Rahlfs vom Institut für Datenanalyse und Versuchsplanung, der die statistische Auswertung durchführte,

und Frau Wimmer, die die Arbeiten am Thrombelastographen erledigte.

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	3
Ziel und Durchführung der Untersuchung	4
Versuchspersonen	5
Testsubstanzen	9
Methoden	10
Spontanfibrinolyse nach Fearnley	10
Thrombelastographie nach Hartert	11
Standardpapierfibrinolyse nach Goossens	13
Ergebnisse	15
Spontanfibrinolyse	16
Standardpapierfibrinolyse	16
Thrombelastographie	28
Reaktionszeit	28
Maximale Thrombuselastizität	33
Diskussion	47
Fibrinolyse	47
Thrombelastographie	48
Zusammenfassung	49
Anhang	
Modifikation der Standardpapierfibrinolyse	51
Literaturverzeichnis	54

EINLEITUNG

Im Jahre 1970 starben in der Bundesrepublik Deutschland 324000 Menschen an den Folgen degenerativer und arteriosklerotischer Herz- und Kreislauferkrankungen. Damit stand dieser Krankheitskomplex 1970 mit 44 % an erster Stelle der Todesursachen und weist für den Zeitraum von 10 Jahren (1960 - 1970) eine Steigerung von 65 % auf (39).

Die Zunahme degenerativer Herz- und Kreislauferkrankungen in den Ländern mit sogenannten Konsumgesellschaften und die Tatsache, daß dieser Krankheitsbegriff in den "unterentwickelten" bzw. Hungergebieten der Welt kaum eine Rolle spielt, hat dazu geführt, die Ursachen für diese Erkrankungen in den entsprechenden Lebensgewohnheiten zu sehen. Der Beweis der Proportionalität zwischen den Risikofaktoren Übergewicht, Rauchen, Hyperlipidämie, Hypertonie, Hyperurikämie - und Morbidität bzw. Mortalität ist in den letzten Jahren verschiedenen Untersuchern gelungen (10, 15, 16, 17, 19, 20, 36, 37, 43, 48).

Dabei steht, den Ergebnissen der Framingham-Studie zufolge, das erhöhte Serum-Cholesterin an der Spitze der Risikofaktoren. Die vordringliche Arbeit einer modernen Medizin muß es heute sein, diese Kausalitäten zu realisieren und präventiv in dieser Richtung zu wirken. Überall dort, wo eine Änderung der Ess- und Lebensgewohnheiten nicht zu erreichen ist oder nicht mehr ausreicht, muß eine konsequent durchgeführte medikamentöse Behandlung einsetzen, um die Risikofaktoren einzudämmen.

Andererseits ist es notwendig, Medikamente zu finden, die für den Patienten ein Höchstmaß an Sicherheit gewährleisten, das heißt, bei einem Minimum an Nebenwirkungen ein Maximum spezifischer Wirkungen garantieren.

Aus diesem Grund ist eine sorgfältige klinische Prüfung aller erdenklichen Parameter bei neuen Wirkstoffen oder neuen Wirkstoff-

kombinationen notwendig. Letztgenannter Punkt war der Anlaß zu vorliegender Arbeit.

ZIEL UND DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNG

Es sollte geprüft werden, ob bei der Medikation mit reinem Clofibrat in der Dosierung von 3×500 mg täglich und der Kombination aus 450 mg Clofibrat und 50 mg Orotsäure in der gleichen Dosierung behandlungsspezifische Unterschiede im Bezug auf folgende Parameter bestehen:

- Fibrinolyse
- Gerinnungszeit
- Gerinnselqualität

Diese Parameter wurden mit folgenden Methoden bestimmt:

- Spontanfibrinolyse nach Fearnley
- Standardpapierfibrinolyse nach Goossens
- Thrombelastographie nach Hartert
 - a) Reaktionszeit
 - b) lineare Thrombuselastizität

Die Kombination aus 450 mg Clofibrat und 50 mg Orotsäure hatte den Arbeitsnamen "Negalip" und ist in dieser Arbeit so bezeichnet. Das Präparat ist nicht im Handel erschienen.

Die Untersuchungspersonen sollten Patienten mit nachgewiesenen obliterierenden Arteriopathien ohne Marcumarbehandlung sein. Sie wurden nach einem vom Biometriker erstellten Code streng zufällig den Medikationsgruppen zugeteilt und traten in unregelmäßiger Folge in den Versuch ein. (Einfacher Blindversuch)

Der Versuch erstreckte sich über 6 Wochen. Davon war die erste Woche für die Voruntersuchungen (= Leerwerte) vorgesehen, 4 Wochen war der Beobachtungszeitraum während der Medikation, wo-

bei die Patienten täglich 3 x 1 Kapsel der jeweiligen Versuchssubstanz – reines Clofibrat bzw. die Kombination aus Clofibrat und Orotsäure = Negalip – erhielten. Nach Absetzen der Medikation und einem 8tägigen medikationsfreien Intervall wurde die letzte Kontrolluntersuchung durchgeführt.

Außer der genannten Medikation waren Arzneimittel für die Herz- und Kreislaufbehandlung (Glykoside, Antihypertonika) und Antidiabetika zugelassen.

VERSUCHSPERSONEN

Für die Versuchsdurchführung wurden aus dem Patientengut der Medizinischen Poliklinik der Universität München 43 Patienten ohne Antikoagulantienbehandlung ausgewählt und über die Untersuchung aufgeklärt. Die Versuchsteilnahme war freiwillig.

31 der ursprünglich 43 Patienten führten den Test zu Ende. Von den Ausgeschiedenen wurde hauptsächlich die zusätzliche Tabletteneinnahme als Grund für den Abbruch angegeben, 2 Patienten klagten über Magenbeschwerden.

Bei allen Patienten waren ein oder mehrere Gefäßverschlüsse im Bereich der Becken-, Ober- und Unterschenkelgefäße angiographisch nachgewiesen.

Bei 13 Patienten bestand eine Hyperlipidämie. Davon konnten 2 Patienten als Typ II, 11 Patienten als Typ IV nach der Frederikssonschen Einteilung identifiziert werden.

Die Auswertung erfolgte für die Patienten mit Angiopathien und für die Patienten mit Angiopathien + Hyperlipidämie getrennt, so daß letztlich 2 Kollektive zur Verfügung standen:

Gruppe A: Patienten mit Angiopathien

Gruppe B: Patienten mit Angiopathien + Hyperlipidämie

Die weiteren Erkrankungen, an denen die Testpersonen noch laborierten, sind aus nachfolgender Tabelle 1 ersichtlich. Die Summe ergibt über 100 %, da Mehrfacherkrankungen (am häufigsten die Kombination Herzinsuffizienz und Hypertonie in 26 % der Fälle) vorlagen.

Tabelle 1

42	%	Herzinsuffizienz
42	%	Hypertonie
16	%	manifester Diabetes
6,5	%	latenter Diabetes
6,5	%	absolute Arrhythmie
3	%	Hyperurikämie

Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei $63,9 \pm 7,3$ Jahren. Der älteste Patient war 78, der jüngst 42 Jahre alt.

Die Tabellen 2 und 3 zeigen die Erkrankungen bzw. Erkrankungskombinationen der einzelnen Patienten. Die Namen der Probanden sind durch Codenummern ersetzt.

Tabelle 2

Gruppe der Hyperlipidämien

Patientencode	Verschluß	Herzinsuff.	Hypertonie	Diabetes	Hyperlip.	Typ	andere
D 3	+					IV	
E 2	+					IV	Sympathektomie
F 1	+		+	+		IV	Hyperurikämie
G 4	+					IV	
H 1	+			latent		IV	
H 4	+	+				II	
K 1	+	+				II	
E 1	+	+		+		IV	
E 4	+					IV	
E 5	+		+			IV	
G 2	+	+	+			IV	
K 2	+			+		II	
K 4	+					IV	

Tabelle 3

Gruppe der Angiopathien

Patientencode	Verschluß	Herzinsuff.	Hypertonie	Diabetes	andere
A 3	+				
B 2	+	+		+	abs. Arrhythmie
B 3	+	+	+		
D 4	+	+	+		
G 3	+				abs. Arrhythmie
H 2	+			+	Apoplex, Stenocardien
H 5	+	+	+		
K 5	+				
A 1	+	+	+		
A 4	+				
B 1	+	+	+		
C 1	+		+		Bypass
E 5	+		+		
F 3	+	+	+		
F 4	+	+	+		
H 3	+	+	;		
H 6	+		+	latent	

TESTSUBSTANZEN

Orotsäure

Die Orotsäure (2,6-Dioxypyrimidin-4-carbonsäure) entsteht im Intermediärstoffwechsel als Ausgangs- bzw. Zwischenprodukt der Nukleotidsynthese. Als Pyrimidinderivat ist sie eine unmittelbare Vorstufe für Cytosin, Thymin und Uracil.

Von Biscaro und Beloni 1905 in der Molke entdeckt, beschäftigte sich im deutschen Schrifttum vor allem Schwietzer (31, 32) mit den Wirkungen der Orotsäure. Er fand bei jungen Ratten eine deutliche Wachstumssteigerung, eine Steigerung der Fertilität und eine Hemmung in der Entwicklung von Leberschäden durch Orotsäure. Über die Wirkungen auf den Fettstoffwechsel herrschen in der Literatur konträre Meinungen. Während eine Anzahl von Autoren (5, 24, 28, 29, 38, 49) bei der Zugabe von 1 % Orotsäure zur Nahrung im Tierexperiment über die Entstehung einer Leberverfettung berichten, fand Schwietzer selbst nach hohen Dosen von Orotsäure über einen längeren Zeitraum keine Verfettung der Rattenleber. Kushima (22) fand an der durch Äthionin-Vergiftung verfetteten Rattenleber eine durch Orotsäure induzierte Rückbildung der Verfettung.

Einigkeit herrscht über die Wirkung der Orotsäure auf die Serumlipide. Alle bisherigen Untersuchungen ergaben eine Senkung der Serumlipide und des Serumcholesterins.

Über die Wirkung der Orotsäure auf das fibrinolytische System fanden wir in der Literatur keine Angaben.

Clofibrat

Bei der Suche nach Substanzen, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, fanden Thorp und Waring (41), daß das Äthyl- α -p-chlor-

phenoxyisobutyrate die stärkste Wirkung auf die Blutfette bei geringster Toxizität hatte.

Diese Wirkung, die Senkung der Serumlipide, wurde von einer Reihe von Untersuchern bestätigt (2, 3, 7, 11, 18, 23, 25, 26, 29, 34, 40, 42, 44, 45, 46). Die Tests zeigten, daß die Senkung im höchsten Maße die Serumtriglyceride und Phospholipide und erst in zweiter Linie das Serumcholesterin betraf.

Neben dieser Wirkung auf die Serumlipide beeinflußt Clofibrat aber auch einige Faktoren des Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems. Chakrabarti (2) fand eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems, die auch von anderen Untersuchern (1, 4, 35) bestätigt wird.

Die von Barth (1) gefundene Verlängerung der Reaktionszeit (gemessen mit dem Thrombelastographen) fand Ebermaier (6) auch bei gesunden Versuchspersonen, während bei Patienten mit nachgewiesenen Angiopathien Ebermaier eine Verkürzung der Reaktionszeit nachwies.

METHODEN

Spontanfibrinolyse nach Fearnley

Prinzip:

Blutplasma wird so stark verdünnt, daß Hemmstoffe der Fibrinolyse nicht mehr zur Wirkung kommen. Durch eine Pufferlösung wird außerdem die Gerinnselstruktur so verändert, daß das Gerinnsel leichter für das fibrinolytische Ferment angreifbar ist.

Reagenzien:

Pufferlösung pH 7,3 (Diäthylbarbitursäurepuffer pH 6,7 und 7,6 zu gleichen Teilen gemischt).

Test-Thrombin der Firma Behring. 1 Ampulle Test-Thrombin

(Inhalt 60 Einheiten) wird in 3 ml Aqua bidest gelöst. Nach 15 Minuten Lagerung bei Zimmertemperatur ist es gebrauchsfertig.

Ausführung der Methode:

1.

Citratblut wird 5 Minuten bei 3000 Touren zentrifugiert und das überstehende Plasma abgehebert.

2.

Es wird eine Plasmaverdünnung von 1:32 hergestellt (0,25 ml Plasma und 7,5 ml Puffer pH 7,3). In einem Ansatzröhrchen werden 0,8 ml dieser Verdünnung, 0,8 ml Puffer (= Verdünnung 1:64) und 0,1 ml Thrombinlösung vorsichtig durchmischt und luftdicht verschlossen. Anschließend wird dieser Ansatz 24 Stunden in einem Wasserbad bei 37° C inkubiert.

Auswertung:

Ist nach 24 Stunden das durch Thrombinzugabe gebildete Fibrin vollständig gelöst, ist die Bestimmung positiv, ein vorhandenes Fibringerinnsel entspricht einem negativen Ausfall der Probe. Wir haben eine weitere Bewertung für nicht vollständig gelöstes Fibrin vorgenommen.

Von jedem Patienten wurde ein Doppelversuch angesetzt und in jeder Versuchsreihe lief ein Mischplasma als Kontrollwert mit.

Thrombelastographie nach Hartert (13,14)

Prinzip:

Citratplasma wird in eine Cuvette aus V₂A-Stahl gefüllt und recalcifiziert. Dann wird ein Stahlzylinder in die Cuvette gesenkt und mit Paraffinöl überschichtet. Die Cuvette dreht sich um ca. 5° in einer Ebene und verharnt im Endausschlag jeweils eine Sekunde. Der Zylinder hängt an einem dünnen Draht, an dem sich ein Spiegel befindet, der einen Lichtstrahl auf Photopapier reflektiert. Sobald das Plasma gerinnt, wird in zunehmenden

Maß der Zylinder mitbewegt. Da das Photopapier mit konstanter Geschwindigkeit abspult (2 mm/min), zeichnet der Lichtstrahl eine Kurve, die als Thrombelastogramm bezeichnet wird. Aus ihr lassen sich zeitliche Gerinnungsabläufe herausmessen. Als Reaktionszeit wird die Zeit bezeichnet, die verstreicht, bis der Ausschlag des Stempels 1 mm beträgt. Sie steht in guter Korrelation zur Gerinnungszeit.

Die maximale Amplitude ist der Maximalausschlag der Kurve in mm, der in die lineare Thrombuselastizität umgerechnet werden kann und Auskunft über die Gerinnselstruktur gibt.

Durchführung:

Citratplasma wird in die Cuvette gefüllt und recalcifiziert. Dann wird der Stahlstempel in die gefüllte Cuvette eingesenkt und das ganze zum Luftabschluß mit Paraffinöl überschichtet.

Anschließend wird der Antrieb für das Photopapier und die Pendelbewegung eingeschaltet. Die Zeit von der Recalcifizierung bis zur ersten Registratur auf dem Photopapier wird per Hand gestoppt und zur ausgemessenen Reaktionszeit addiert.

Beurteilung:

Eine Verkürzung der Reaktionszeit spricht für eine Hyperkoagulabilität, eine Verlängerung für eine Hypokoagulabilität in Folge Verminderung plasmatischer Gerinnungsfaktoren oder einer Vermehrung von Hemmstoffen.

Eine Verbreiterung der Amplitude findet sich bei Hyperfibrinogenämie, bei Thrombozytose oder bei starker Senkungserhöhung. Verschmälert ist die Kurve bei Thrombozytopenie, Thrombasthenie, Verminderung des Fibrinogens unter 100 mg% oder durch Störung der Ausbildung der Gerinnselstruktur durch das Fehlen des Faktors XIII, durch Einbau pathologischer Eiweißkörper oder durch den Einbau von Fibrin(ogen)abbauprodukten in das Gerinnsel.

Standardpapierfibrinolyse nach Goossens (8, 9)

Prinzip:

Elektrophoresepapier wird mit Fibrinogenlösung getränkt, die mittels Thrombin in Fibrin umgewandelt wird. Nach Trocknung steht ein Standardfibrinpapier (SFP) zur Verfügung, das eine dünne Fibrinschicht mit relativ großer Oberfläche aufweist. Da das SFP bei der Trocknung erhitzt wird, ist es plasminogenfrei. Die 7,5 cm X 3,9 cm großen Streifen des SFP werden in der auf fibrinolytische Aktivität zu prüfende Lösung (in dieser Arbeit Citratplasma) inkubiert. Danach erfolgt eine Weiterbehandlung analog der Elektrophorese, d. h. nach Färbung und Entfärbung kann der Restfibringehalt quantitativ photometrisch bestimmt werden.

Durchführung:

1.

Citratblut (1:5) wird 5 min bei 3000 rpm zentrifugiert, das überstehende Plasma abgehebert.

2.

1 ml Citratplasma und 6,5 ml Veronal-HCl-Puffer pH 7,3 werden in einer Glasschale vorsichtig durchmischt und ein Streifen SFP auf die Flüssigkeitsoberfläche gelegt. Nach vollständiger Durchtränkung des Streifens wird der Ansatz 20 Stunden bei 37⁰ C im Brutschrank inkubiert.

3.

Nach der Inkubation wird zur Entfernung des überschüssigen Plasmas der SFP-Streifen 15 min in fließendem Wasser gespült und dann getrocknet.

4.

Der trockene Streifen kommt jetzt 10 min in eine Amidoschwarzlösung. Unmittelbar nach Abgießen der Farbe erfolgt die Entfärbung mit Methanol-Eisessig (9:1) solange, bis der Entfärber klar

bleibt. Dabei ist alle 10 min die Entfärbelösung zu erneuern. Der gleichen Behandlung wird ein Streifen Elektrophoresepapier ohne Fibrin unterzogen. Dieser Streifen ist als Leerwert für die Berechnung der Lyseprozente notwendig.

5.

Nach Trocknung werden die SFF-Blättchen in 3 x 1 cm große Streifen zerschnitten, die Randzonen verworfen. Mit n/10 Natronlauge (5 ml) wird den Streifen der verbleibende Restfarbstoff, der identisch ist mit nicht hydrolisierten Fibrin, entzogen und die Farbstoffkonzentration photometrisch gemessen (sog. Eluatiionsmethode).

6.

Auswertung

Die Berechnung der prozentualen Lysequote erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{Lyse } \% = 100 - \frac{\text{Lyse E} - \text{Papier E}}{\text{Norm E} - \text{Papier E}} \times 100$$

Lyse E = Extinktion (E) des im Testplasma inkubierten Standardfibrinpapiers

Norm E = Extinktion des in Normplasma (oder Ausgangswert der entsprechenden Versuchsperson) inkubierten SFF

Papier E = Extinktion des Leerwerts (Papier ohne Fibrinbeschickung = 100 % Lyse)

ERGEBNISSE

Die statistische Auswertung der Testergebnisse wurde vom Institut für Datenanalyse und Versuchsplanung, Dr. Volker Rahlfs, München, mit Hilfe der Varianzanalyse vom Typ des Split-plot-Schemas durchgeführt.

Dabei wurden 3 Globalhypothesen getestet:

1. Unterschied zwischen den Behandlungen als konstanter Niveauunterschied = A-Effekt
2. Unterschied zwischen den Zeitpunkten = B-Effekt
3. Wechselwirkungs-Hypothese als Test auf unterschiedlichen Verlauf der Werte in den Behandlungsgruppen = AB-Effekt.

Für die Auswertung war der AB-Effekt am interessantesten, da, varianzanalytisch gesehen, bei signifikanter Wechselwirkung die einfachen Effekte nicht mehr interpretierbar sind, und, interpretatorisch gesehen, die Wechselwirkungs-Hypothese die wesentliche Hypothese zum Nachweis von Substanzwirkungen ist.

(Vergleiche hierzu: Rahlfs, V.W. und F.K. Bedall: Die Analyse zeitabhängiger Daten in der biomedizinischen Forschung, Int. J. clin. Pharmacol. 3, 96 - 109, 1971)

Zur Berechnung wurde ein Computer-Programm herangezogen, welches berechnete:

1. Statistiken (Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler)
2. Tests der Voraussetzungen
3. Varianzanalysen-Tabellen mit Testgrößen über globale Wirkungen.
4. Tabellen für die einfachen Effekte.

Da es sich bei der Untersuchung um eine erste orientierende Arbeit handelte, wurde bereits jeder Effekt als signifikant betrachtet, der sich varianzanalytisch als Haupteffekt mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit nachweisen lies.

I. SPONTANFIBRINOLYSE

Bei der geringen Anzahl von Probanden ist eine Aussage über das Verhalten der Variablen nicht möglich, das gilt sowohl für die beiden Medikationskollektive in der Gruppe der Hyperlipidämien, als auch für die Gruppen der Angiopathien. Die Tabellen 4 und 5 zeigen ausschließlich die Häufigkeit der jeweiligen Ableseergebnisse.

Darüberhinaus scheint die Methode nicht mehr zeitgemäß. Sie ist der Subjektivität des Untersuchers ausgeliefert und im allgemeinen Laborbetrieb zu anfällig. Geringe Erschütterungen zerstören bereits das Gerinnsel, so daß im Routinebetrieb eines Kliniklabors während der 24stündigen Beobachtungszeit nicht gewährleistet ist, daß die Ergebnisse nicht (durch Erschütterungen) positiv verfälscht werden. Die Methode sollte nur noch von historischen Interesse sein.

II. STANDARDPAPIERFIBRINOLYSE

Hyperlipidämien

Die vom Institut für Datenanalyse und Versuchsplanung durchgeführte statistische Auswertung der Meßwerte ergab bei den Hyperlipidämikern in beiden Medikationsgruppen, daß der B-Effekt – das sind die Veränderungen in der Zeit – nur knapp die 5 % - Grenze der Signifikanz verfehlt.

Ein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bestand nicht.

In beiden Gruppen war die Zunahme der Lysefähigkeit nach 8 tägiger Medikation am deutlichsten. Ausgehend von den Patientenwerten vor der Behandlung, die mit den Werten nach 1tägiger Medikation identisch waren, betrug die Lysezunahme für Negalip 9 %, für Clofibrat war eine Lysesteigerung von 17 % zu errechnen.

Gruppe A: Angiopathien

Behandlung	Vpn	Tage							35	42
		Ablesergebnis								
				-6	1	8				
				+ - 0	+ - 0	+ - 0		+ - 0	+ - 0	
Clofibrat	8			3 5 -	2 2	6 1 1		2 5 1	3 3 2	
Negatip	10			4 4 2	2 6 2	7 1 2		6 3 1	4 4 2	

-17-

Gruppe B: Hyperlipidämien

Tab. 5

Behandlung	Vpn	Tage									
		Ablesergebnis									
		-6	1			8			35		42
		+ - 0	+ - 0	+ - 0	+ - 0	+ - 0	+ - 0	+ - 0	+ - 0	+ - 0	
Clofibrat	7	2 4 1	4 3 -	3 2 2	5 1 1	2 4 1					
Negatip	6	4 2 -	1 2 3	2 2 2	4 - 2	3 3 -					

+ = Gerinnsel vollständig gelöst - = Gerinnsel nicht aufgelöst

0 = Gerinnsel nicht vollständig aufgelöst

Nach 5wöchiger Behandlungsdauer war in beiden Gruppen ein geringer, als Angleichungseffekt zu deutender Abfall der lytischen Aktivitäten zu verzeichnen. Während der anschließenden 8tägigen Auslaßperiode war die Clofibratgruppe zum Ausgangswert (vor der Behandlung) zurückgekehrt. In der Gruppe, die mit Negalip behandelt wurde, lag die lytische Aktivität mit 4,5 % nur noch gering über dem Ausgangswert.

Gruppe der Angiopathien

Für dieses Kollektiv zeigt die Statistik in beiden Medikationsgruppen einen signifikanten Zeiteffekt (B-Effekt) mit $Pr \leq 0,05$, wobei die zeitlichen Veränderungen in der Negalipgruppe stärker ausgeprägt waren, als in der mit Clofibrat behandelten Gruppe.

Ein behandlungsspezifischer Unterschied zwischen den beiden Medikationen konnte rechnerisch nicht nachgewiesen werden.

Eine Erhöhung der lytischen Aktivität setzte bereits nach 1tägiger Medikamenteneinnahme ein. In der Negalipgruppe betrug sie zu diesem Zeitpunkt 3,8 %, in der Clofibratgruppe 2,1 %.

Nach 8tägiger Medikation hatte die Lyse weiterhin zugenommen. Sie betrug in der Negalipgruppe 9,5 %, in der Clofibratgruppe 2,1 %.

Während zum Zeitpunkt 35 Tage nach Medikationsbeginn die Werte der Negalipgruppe auf 18 % gestiegen waren, kehrten sie in der Clofibratgruppe zum Ausgangswert (Meßwert 1 vor Medikationsbeginn) zurück. Nach der 8tägigen Auslaßperiode war die Clofibratgruppe weiterhin beim Ausgangswert, die Negalipgruppe wies dagegen immer noch eine geringe Lysesteigerung von 6 % auf.

Diese rein rechnerische Auswertung der Patientenmeßwerte korreliert teilweise mit den in der Literatur gemachten Angaben (1, 2, 4, 35). Allerdings wurden bei der statistischen Auswertung die Kontrollwerte eines bei jeden Versuch mitbestimmten "Mischplasmas"

nicht berücksichtigt.

Die folgenden graphischen Darstellungen der Patienten- und der Kontrollwerte zeigen, daß in der Gruppe der Hyperlipidämien die Kurven der Patientenwerte und die des Kontrollplasmas ähnliche Verläufe aufweisen. Aus diesem Grund glauben wir, daß sich die rechnerisch dargestellten Veränderungen im Sinne einer Lysezunahme nicht ohne weiteres aufrecht erhalten lassen. Das gleiche gilt für die beiden Medikationsgruppen im Angiopathienkollektiv.

Zur Unterstützung unserer These, daß keine Veränderungen in der Zeit - d. h. keine verwertbaren Lysesteigerungen - stattgefunden haben, haben wir den Variationskoeffizienten (VK) aller Patientenmeßwerte berechnet. Mit 9,4 % dürfte er der Summation aus dem Methodenfehler und der biologischen Streubreite entsprechen. Dabei wurden allerdings krasse Abweichungen (sogenannte erklärbare Ausreißer) nicht berücksichtigt, da sich nachträglich herausstellte, daß bei einem Teil der Patienten, die auch in der statistischen Berechnung und in den graphischen Darstellungen nicht erfaßt sind, mit überalterten Reagenzien gearbeitet wurde.

Legende zu den folgenden graphischen Darstellungen:

Auf der Ordinate sind zum besseren Verständnis die Kehrwerte der Extinktionen aufgetragen.

A = Clofibrat - Gruppe

B = Negalip - Gruppe

MPa = Kontrollplasma der Clofibrat-Gruppe

MPb = Kontrollplasma der Negalip-Gruppe

$\frac{1}{\text{Extinktion}}$

Standardpapierfibrinolyse

Angiopathien

Abb. 1

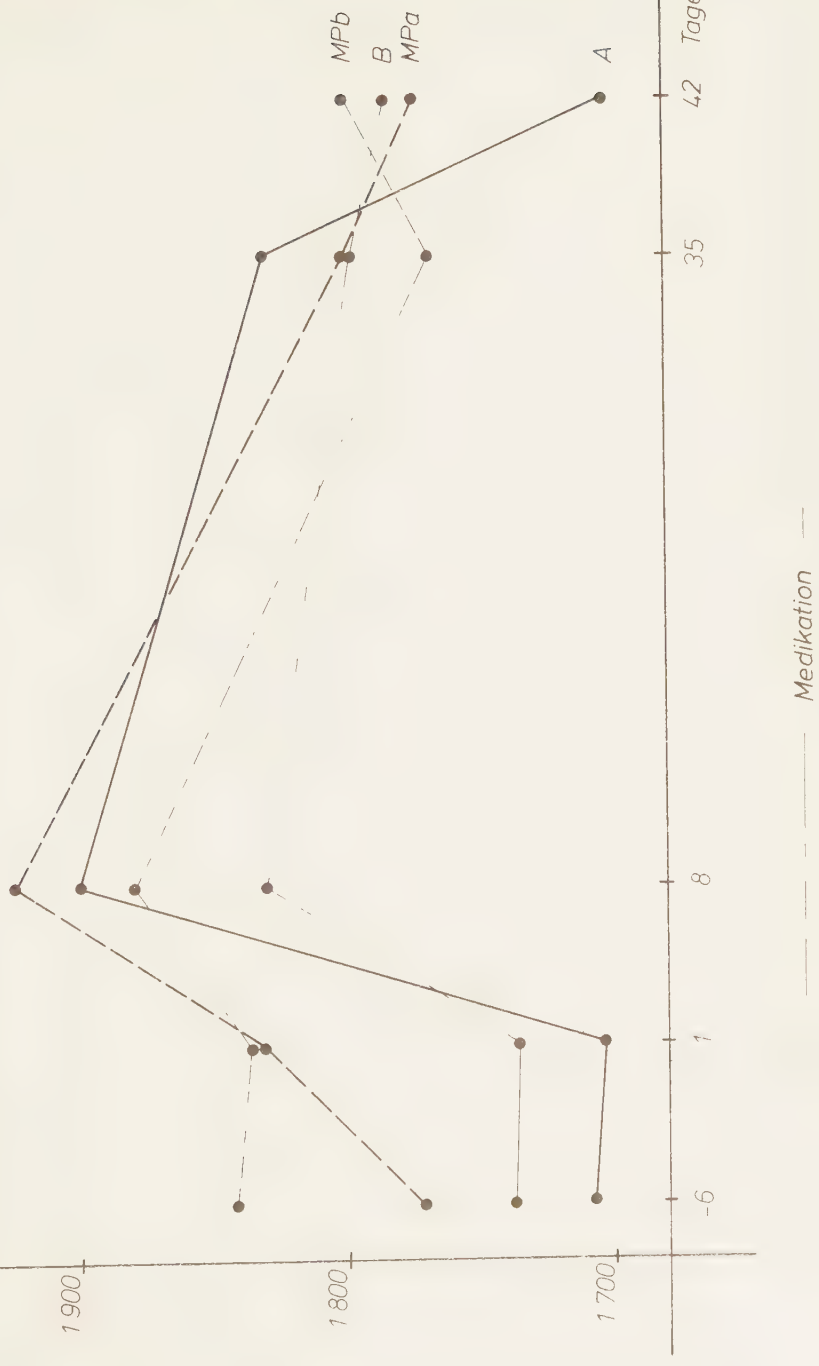


$\frac{1}{\text{Extinktion}}$

Standardpapierfibrinolyse

Hyperlipidämien

Abb. 2



Standardpapierfibrinolyse
Gruppe A: Angiopathien
Cilofibrat
Tab. 6

Nr.	Code	Age	-6	1		8		35		42	Tage
				MP		MP		MP			MP
1	A 3	66	578	408	610	597	614	591	552	553	537
2	B 2	68	606	605	580	587	568	543	576	586	561
3	B 3	70	601	605	560	587	546	543	585	561	561
4	D 4	63	559	577	577	560	530	523	606	591	590
5	G 3	42	523	522	507	499	480	493	572	554	556
6	H 2	61	478	491	398	364	434	326	544	500	573
7	H 5	75	490	491	367	364	392	326	571	500	573
8	K 5	60	342	416	427	458	358	414	256	294	532

Die Zahlen bedeuten die gemessene Extinktion in Nanometer (nm)

Standardpapierfibrinolyse

Gruppe A: Angiopathien
Negativ

Tab. 7

Nr.	Code	Age	-6	1		8		35	42		Tage
				MP		MP		MP	MP		MP
1	A 1	72	662	408	610	597	607	591	492	566	584
2	A 2	63	584	408	610	597	610	591	492	584	532
3	B 1	78	584	605	599	587	557	542	546	532	562
4	C 1	70	581	674	526	643	547	645	455	523	591
5	E 3	50	622	564	597	590	500	570	579	535	383
6	F 3	62	584	593	570	536	553	497	503	546	537
7	F 4	55	545	593	561	536	553	497	503	582	537
8	H 3	70	462	491	355	364	418	326	500	543	573
9	H 6	72	537	491	587	364	406	326	500	554	573
10	K 3	71	381	416	373	458	404	414	500	546	597

Die Zahlen bedeuten die gemessene Extinktion in Nanometer (nm)

Standardpapierfibrinolyse
Gruppe B: Hyperlipidämien
Clofibrat
Tab. 8

Nr.	Code	Age	-6	1		8		35		42	Tage
				MP		MP		MP			MP
1	D 3	65	609	577	627	560	492	523	573	610	587
2	E 2	63	551	564	570	590	568	570	589	577	383
3	F 1	72	608	593	600	536	510	497	431	549	537
4	G 4	66	574	522	552	499	536	493	592	614	556
5	H 1	70	518	491	347	364	300	326	520	526	573
6	H 4	69	499	491	372	364	418	326	454	556	573
7	K 1	51	383	416	373	458	390	414	379	500	597

Die Zahlen bedeuten die gemessene Extinktion in Nanometer (nm)

Tab. 9

Standardpapierfibrinolyse

Gruppe B: Hyperlipidämien
Negativ

Nr.	Code	Age	-6	1		8		35		42		Tage
				MF	MP	MF	MP	MF	MP	MF	MP	MP
1	E 1	64	583	564	624	590	552	570	591	575	581	383
2	E 4	59	586	564	561	590	550	570	560	579	536	383
3	E 5	52	591	564	582	590	558	570	521	575	562	587
4	G 2	59	559	522	537	499	526	493	553	556	563	501
5	K 2	61	384	416	389	458	375	414	386	500	501	597
6	K 4	64	386	416	466	458	414	414	374	500	588	597

Die Zahlen bedeuten die gemessene Extinktion in Nanometer (nm)

Standardpapierfibrinolyse

Tab. 10

Mittelwerte, Standardabweichung S. D. und Standardfehler für die Gruppe A (Angiopathien)
Die Meßzeitpunkte sind mit 1 – 5 durchnummeriert.

C = Clofibrat

N = Negalip

	C 1	Mittelwert	=	573,40	S. D.	=	33,88	St. Fehler	=	15,15
N 1		=	594,57		=	37,13			=	14,04
C 2		=	566,80		=	37,97			=	16,98
N 2		=	581,85		=	31,10			=	11,75
C 3		=	547,60		=	49,26			=	22,03
N 3		=	561,00		=	37,81			=	14,29
C 4		=	578,80		=	19,64			=	8,78
N 4		=	531,57		=	53,28			=	20,14
C 5		=	566,60		=	15,04			=	6,73
N 5		=	552,57		=	24,77			=	9,36

Standardpapierfibrinolyse

Mittelwerte, Standardabweichung (S. D.) und Standardfehler für die Gruppe B (Hyperlipidämien)

Die Meßzeitpunkte sind mit 1 ~ 5 durchnummeriert.

C = Clofibrat

N = Negativ

C 1	Mittelwert	=	585,50	S.D.	=	28,17	St. Fehler	=	14,08
N 1		=	575,25		=	14,43		=	7,21
C 2		=	587,25		=	33,08		=	16,54
N 2		=	576,00		=	36,90		=	18,45
C 3		=	526,50		=	33,04		=	16,52
N 3		=	546,50		=	14,08		=	7,04
C 4		=	546,25		=	77,28		=	38,64
N 4		=	556,25		=	28,72		=	14,36
C 5		=	587,50		=	30,55		=	15,27
N 5		=	560,50		=	18,52		=	9,26

III. THROMBELASTOGRAPHIE

Reaktionszeit r

Hyperlipidämien

Nach 1tägiger Behandlung zeigte sich in beiden Medikationsgruppen eine Verkürzung der Reaktionszeit, die bei Clofibrat im Durchschnitt 1,2 min, bei Negalip 2 min betrug. Jedoch erscheint der gleiche Effekt auch bei den Kontrollplasmen, so daß diese Verkürzung von r wohl methodisch beeinflußt war.

Für die Clofibratgruppe nimmt diese Verkürzung der Reaktionszeit nach 8tägiger Medikation weiter auf insgesamt 1,8 min zu, während die Reaktionszeit der Kontrollplasmen eine Tendenz zur Verlängerung aufweisen. Bei der weiteren Behandlung geht die Reaktionszeit dann wieder auf den Ausgangswert zurück und verändert sich während der Auslaßperiode kaum noch.

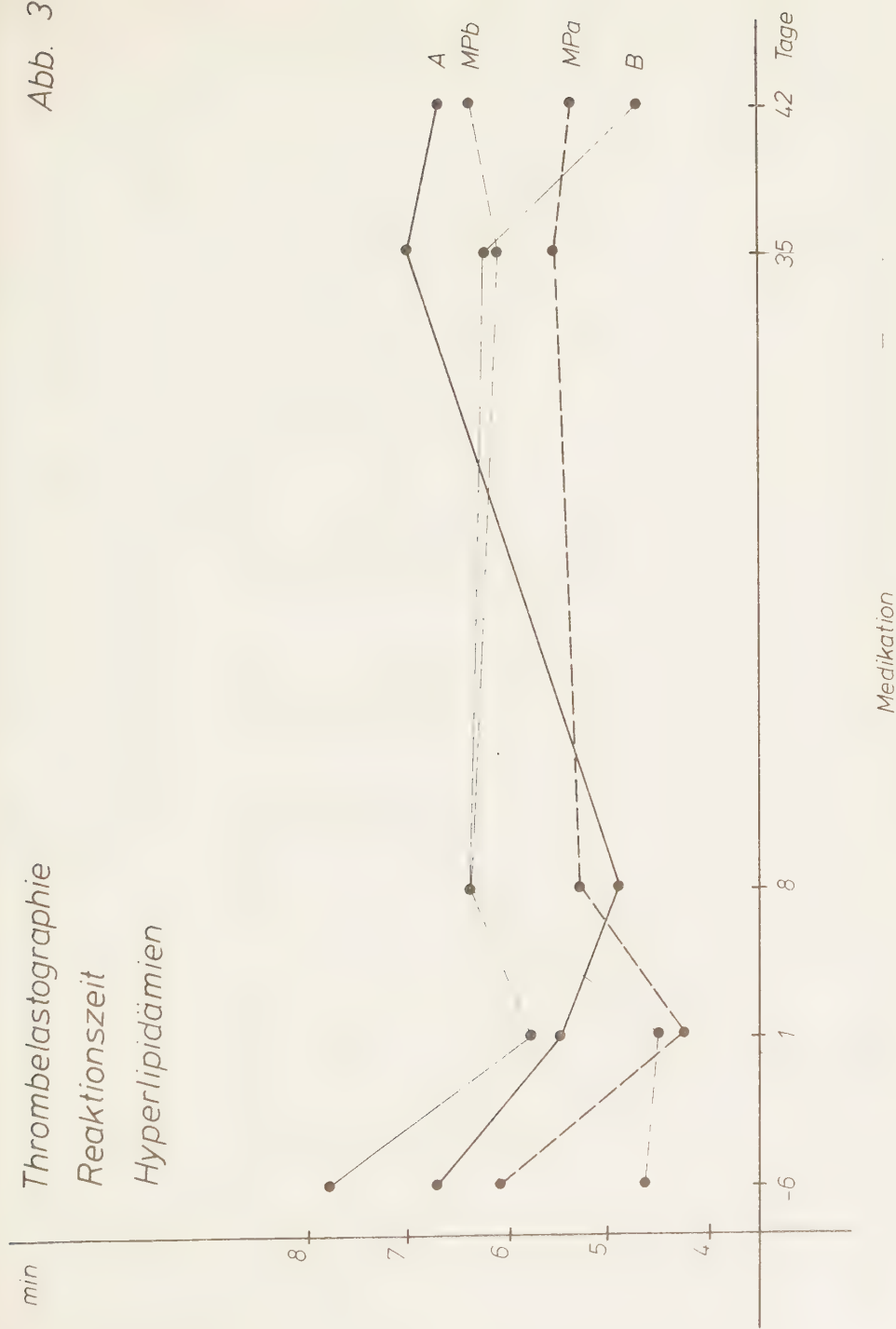
Dieser widersprüchliche Verlauf wurde auch von Voruntersuchern (6) beobachtet.

In der Negalipgruppe tritt nach der deutlichen Verkürzung der Reaktionszeit bei der Messung nach 1tägiger Medikation (2. Messung) wieder eine geringe Verlängerung bei der 3. Messung (8tägige Medikation) ein, die dann über die gesamte Medikationsphase konstant bleibt, aber deutlich – mit 1,5 min – unter dem Ausgangswert liegt. Nach Absetzen der Medikation tritt eine erneute Verkürzung der Reaktionszeit um insgesamt 3 min ein.

Trotz des unterschiedlichen Verlaufs der Reaktionszeit in beiden Medikationsgruppen läßt sich statistisch kein behandlungsspezifischer Unterschied sichern. Da der Zeiteffekt über beide Gruppen rechnerisch summiert wurde, ist durch den gegensinnigen Verlauf beider Kurven auch dieser nicht signifikant.

Thrombelastographie
Reaktionszeit
Hyperlipidämien

Abb. 3



Medikation

Thrombelastographie
Reaktionszeit r [min]

Tab. 12

Gruppe B: Hyperlipidämie
Clofibrat

Nr.	Code	Age	-6	1		8		35		42	Tage	
				MP	MP	MP	MP	MP	MP		MP	MP
1	D 3	65	4'00	8'00	3'30	5'00	4'30	4'00	6'00	6'30	5'00	3'30
2	E 2	63	6'00	4'30	5'00	3'30	4'00	5'30	5'30	5'00	12'30	5'00
3	F 1	72	9'00	7'45	8'30	4'15	3'30	3'00	4'30	4'30	7'45	4'30
4	G 4	66	7'00	4'30	6'00	4'30	6'30	5'00	10'30	7'00	7'00	6'30
5	H 1	70	8'00	7'00	6'30	4'30	6'30	6'30	3'30	4'00	4'30	7'30
6	H 4	69	9'30	7'00	4'30	2'45	5'30	6'30	15'00	4'00	5'00	4'30
7	K 1	51	3'30	5'00	4'30	5'30	4'00	6'00	4'00	6'30	5'30	6'00

Tab. 13

Thrombelastographie
Reaktionszeit r [min]

Gruppe B: Hyperlipidämie
Negativ

Nr.	Code	Age	-6	1	8	35	42	Tage
			MP	MP	MP	MP	MP	MP
1	E 1	64	6'00	2'15 3'30	4'30 6'00	5'30 4'30	4'30 6'30	6'30
2	E 4	59	7'30	5'30 3'30	4'30 7'30	4'30 4'30	4'00 6'30	6'30
3	E 5	52	4'30	5'30 3'30	10'30 5'30	7'00 6'30	2'30 7'00	7'00
4	G 2	59	9'00	12'30 4'30	11'00 5'00	11'00 5'30	8'00 5'30	5'30
5	K 2	61	10'30	5'00 5'30	5'00 8'00	4'30 6'30	3'00 7'00	7'00
6	K 4	64	9'30	4'15 5'30	3'15 8'00	4'30 6'30	3'00 7'00	7'00

Thrombelastographie

Tab. 14

Reaktionszeit r

Mittelwerte, Standardabweichung (S. D.) und Standardfehler für die Gruppe B (Hyperlipidämie)
Die Meßzeitpunkte sind mit 1 - 5 durchnummeriert.

C = Clofibrat

N = Negalip

	C 1	Mittelwert	=	6,71	S. D.	=	2,34	St. Fehler	=	0,88
N 1			=	7,83		=	2,27		=	0,93
C 2			=	5,50		=	1,66		=	0,63
N 2			=	5,83		=	3,48		=	1,42
C 3			=	4,93		=	1,24		=	0,47
N 3			=	6,46		=	3,38		=	1,38
C 4			=	7,00		=	4,22		=	1,60
N 4			=	6,25		=	2,50		=	1,02
C 5			=	6,75		=	2,80		=	1,06
N 5			=	4,75		=	2,11		=	0,86

Angiopathien

Für das Angiopathienkollektiv konnte statistisch ein signifikanter Zeiteffekt ($P = 0,01$) im Sinne einer Reaktionszeitverkürzung gesichert werden.

In beiden Medikationsgruppen war die Verkürzung von τ nach 8tägiger Behandlung am deutlichsten. Dieser Effekt wird auch von Ebermaier (6) beschrieben und steht im Widerspruch zu Barth (1), der bei Patienten mit Hyperlipidämie und einer gesunden Normalperson eine einheitliche Verlängerung der Reaktionszeit fand.

Ein behandlungsspezifischer Unterschied zwischen den beiden Medikationsgruppen bestand nicht.

Im einzelnen betrug die Reaktionszeitverkürzung nach 8tägiger Medikation für das Clofibratkollektiv im Durchschnitt 3,3 min, für das Negalipkollektiv 2,8 min. Am Ende der Medikationsphase lag sie mit 1,8 min in der Clofibratgruppe und mit 1,5 min in der Negalipgruppe immer noch deutlich unter den Ausgangswerten und kehrten auch nach der 8tägigen Auslaßperiode noch nicht zum Ausgangswert zurück.

Der Vergleich der Patientenmeßwerte mit denen der Kontrollplasma in der graphischen Darstellung (Abb. 4) scheint die statistischen Ergebnisse zu bestätigen. (Auch hier wurden die Kontrollwerte nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen).

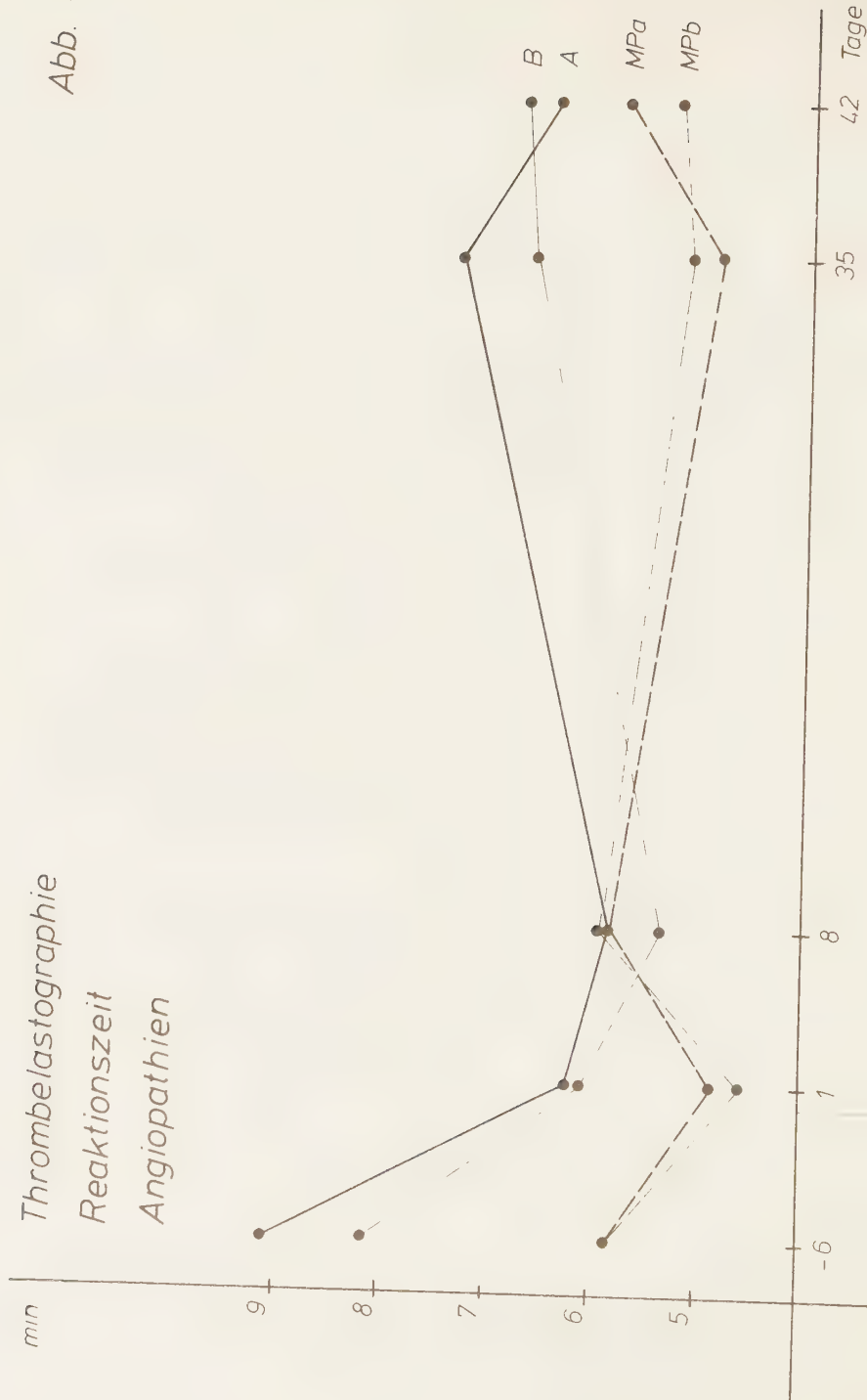
Maximale Thrombuselastizität (ξ)

Hyperlipidämien

Für Veränderungen der maximalen Thrombuselastizität und damit für die Gerinnselstruktur ergab sich in beiden Medikationsgruppen kein Anhalt. Wohl scheint nach einer anfänglichen Verschmä-

Thrombelastographie
Reaktionszeit
Angiopathien

Abb. 4



Thrombelastographie
 Reaktionszeit r [min]

 Gruppe A: Angiopathien
 Clofibrat

Nr.	Code	Age	-6	1	8	35	42	Tage
				MP	MF	MF		
1	A 3	66	11'00	6'15	6'00	6'30	6'00	7'45
2	B 2	68	9'00	4'30	7'30	4'00	9'00	5'30
3	B 3	70	16'00	4'30	6'15	3'30	4'30	5'00
4	D 4	63	4'15	6'30	3'00	5'00	8'00	4'00
5	G 3	42	6'30	4'00	5'00	3'45	4'45	6'30
6	H 2	61	14'00	7'30	11'00	4'30	5'00	4'30
7	H 5	75	4'00	7'00	5'30	4'30	6'45	6'00
8	K 5	60	8'30	5'00	5'30	6'30	7'30	6'30

Thrombelastographie
Reaktionszeit r_{Lmin}

Tab. 16

Gruppe A: Angiopathien
Negativ

Nr.	Code	Age	-6	1	8	35	42	Tage
				MP	MP	MP	MP	MF
1	A 1	72	7'45	5'45	3'30	4'30	9'00	7'00
2	A 4	63	5'30	5'45	8'30	6'30	6'30	7'00
3	B 1	78	5'30	4'30	6'00	4'00	5'00	4'15
4	C 1	70	8'30	5'30	5'00	4'30	5'00	5'30
5	E 3	50	10'00	4'30	6'00	3'30	5'00	6'00
6	F 3	62	7'30	7'00	7'00	4'15	3'30	3'30
7	F 4	55	9'30	7'00	5'15	4'45	3'30	4'30
8	H 3	70	14'30	7'30	11'00	4'30	7'30	4'30
9	H 6	72	5'30	7'00	4'00	2'45	4'30	6'30
10	K 3	71	7'30	5'00	4'30	6'30	3'30	7'30

Thrombelastographie
Reaktionszeit r
Tab. 17

Mittelwerte, Standardabweichung (S. D.) und Standardfehler für die Gruppe A: (Angiopathien)

Die Meßzeitpunkte sind mit 1 - 5 durchnummeriert.

C = Clofibrat

N = Negativ

C	1	Mittelwert	=	9,16	S.D.	=	4,34	St. Fehler	=	1,54
N	1		=	8,17		=	2,74		=	0,87
C	2		=	6,22		=	2,31		=	0,82
N	2		=	6,07		=	2,27		=	0,72
C	3		=	5,84		=	1,94		=	0,67
N	3		=	5,30		=	1,84		=	0,58
C	4		=	7,34		=	0,81		=	0,29
N	4		=	6,60		=	1,99		=	0,63
C	5		=	6,44		=	1,65		=	0,58
N	5		=	6,70		=	2,21		=	0,70

lerung der Amplitude (Abnahme der Elastizität) nach 1tägiger Behandlung in beiden Medikationsgruppen wieder eine Verbreiterung der Amplitude nach 8tägiger Medikamenteneinnahme vorzuliegen, jedoch sind die Meßdaten beider Kollektive zu inhomogen, um statistisch irgendwelche Aussagen zu treffen. Die deutliche Abnahme der Thrombuselastizität bei der Negalipgruppe ist, wie Abbildung 5 zeigt, auch beim Kontrollplasma nachzuweisen und damit nicht ohne weiteres als Substanzwirkung zu deuten.

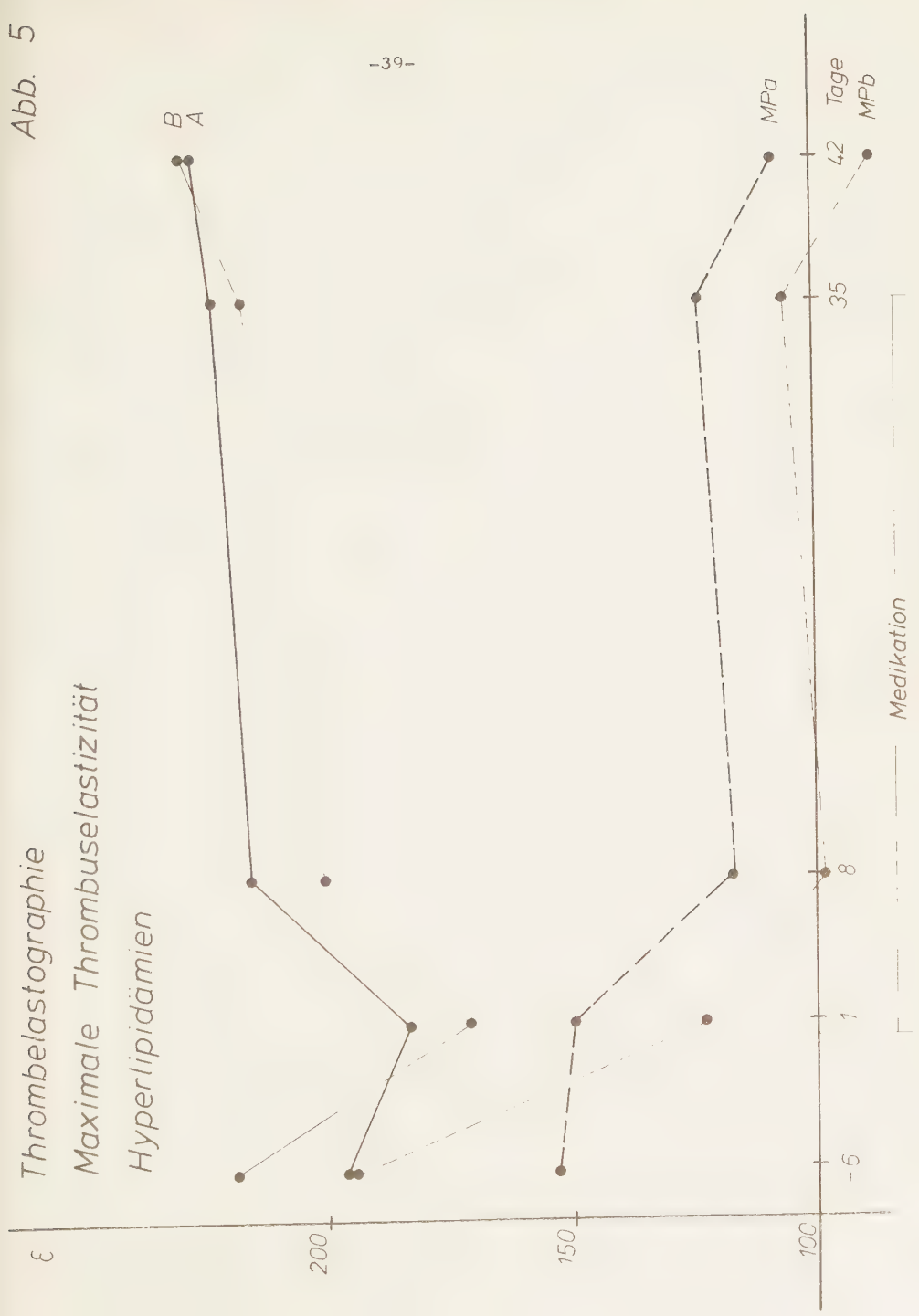
Angiopathiekollektiv

Auch hier zeigt sich nach 1tägiger Medikation ein deutlicher Abfall der Thrombuselastizität, der bei der Negalipgruppe sogar signifikant erscheint ($Pr \leq 0,05$). Allerdings zeigt sich der gleiche Effekt, wenn auch nicht so ausgeprägt, ebenfalls bei den Kontrollplasmawerten.

Es erscheint uns darüberhinaus fraglich, ob nach 1tägiger Medikation solche Veränderungen erwartet werden können. Eine Entscheidung zu dieser Frage ist schwer, da z. B. für Nikotinsäure bekannt ist, daß der lysesteigernde Effekt nach i. v. Applikation rasch einsetzt, jedoch ab der 3. Injektion kaum mehr nachweisbar ist. Da bei der Gruppe der Hyperlipidämien für Negalip aber ebenfalls eine Abnahme der Thrombuselastizität angedeutet ist, müßte an Hand größerer Patientenzahlen dieser Effekt, der nach der Versuchsanordnung der Orotsäure zuzuschreiben wäre, überprüft werden.

Der weitere Verlauf unterscheidet sich, wie ein Vergleich der Abbildungen 5 und 6 zeigt, nicht vom Hyperlipidämiekollektiv. Die Meßdaten sind hier allerdings homogener.

Ein behandlungsspezifischer Unterschied lies sich für beide Medikationskollektive beider Gruppen nicht nachweisen.



Thrombelastographie
Maximale Thrombuselastizität (MP)

Tab. 18

Gruppe B: Hyperlipidämie
Clofibrat

Nr.	Code	Age	-6	1	8	35	42	Tage
			MP	MP	MP	MP	MP	MP
1	D 3	65	150 64	133 75	115 108	108 163	108 117	
2	E 2	63	170 222	141 133	222 43	150 212	141 82	
3	F 1	72	174 127	170 127	300 127	222 89	174 120	
4	G 4	66	300 117	300 92	270 203	440 133	488 163	
5	H 1	70	217 150	203 178	222 92	186 39	128 41	
6	H 4	69	170 150	138 203	203 92	150 170	270 174	
7	K 1	51	194 245	194 245	178 147	245 61	270 52	

Thrombelastographie
Maximale Thrombuselastizität (%)

Tab. 19

Gruppe B: Hyperlipidämie
Negativ

Nr.	Code	Age	-6	Mf	1	MP	8	MP	35	42	Tage
1	E 1	64	233	222	59	117	222	54	144	186	79
2	E 4	59	165	222	100	117	138	47	130	122	79
3	E 5	52	212	222	79	133	108	43	150	355	59
4	G 2	59	212	117	186	99	178	203	257	170	186
5	K 2	61	194	245	233	245	257	147	178	163	52
6	K 4	64	300	245	365	245	300	147	440	377	59

Thrombelastographie
Maximale Thrombuselastizität

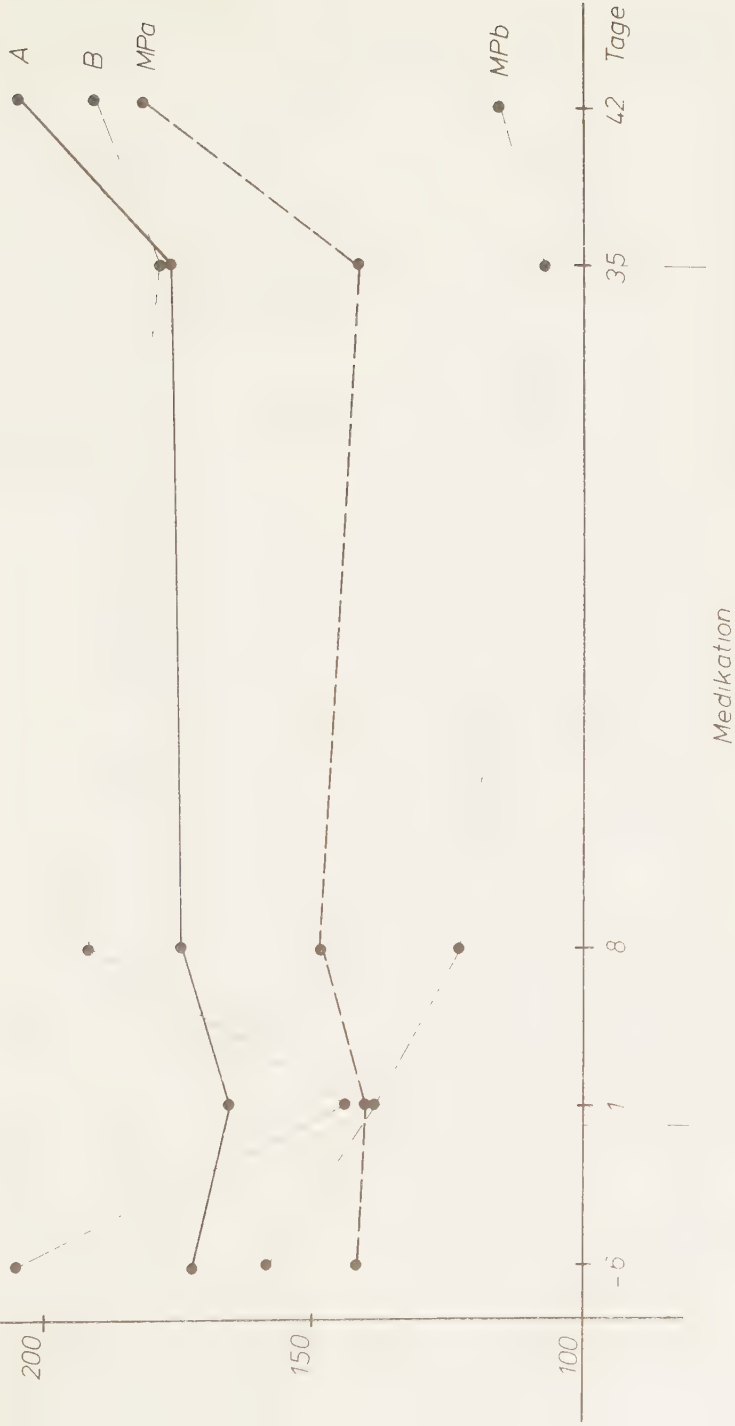
Tab. 20

Mittelwerte, Standardabweichung (S. D.) und Standardfehler für die Gruppe B (Hyperlipidämie)
Die Meßzeitpunkte sind mit 1 - 5 durchnummeriert.

C = Clofibrat

N = Negativ

C 1	Mittelwert	=	196,42	S.D.	=	50,35	St. Fehler	=	19,03
N 1		=	219,33		=	45,60		=	18,61
C 2		=	182,71		=	58,69		=	22,18
N 2		=	170,33		=	116,41		=	47,52
C 3		=	215,71		=	60,36		=	22,81
N 3		=	200,50		=	72,83		=	29,73
C 4		=	222,86		=	102,63		=	38,79
N 4		=	215,16		=	118,52		=	48,38
C 5		=	226,85		=	131,61		=	49,74
N 5		=	228,83		=	108,55		=	44,31

Maximale Thrombuselastizität
Angiopathien

Thrombelastographie
Maximale Thrombuselastizität (g)

Tab. 21

Gruppe A: Angiopathien
Clofibrat

Nr.	Code	Age	-6	MF	1	8	35	42	Tage
					MF	MP	MP	MP	MP
1	A 3	66	144	117	144	144	127	133	170
2	B 2	68	150	125	156	178	186	207	167
3	B 3	70	156	125	141	170	150	178	170
4	D 4	63	203	72	270	75	222	203	222
5	G 3	42	92	127	150	87	194	222	163
6	H 2	61	178	133	194	163	186	284	174
7	H 5	75	239	150	150	176	163	217	217
8	K 5	60	222	270	127	127	194	203	167

Thrombelastographie
Maximale Thrombelastizität (t)

Gruppe A: Angiopathien
Negativ

Nr.	Code	Age	-6	MF	MF	1	8	35	42	Tage		
				MF	MF				MP	MP		
1	A 1	72	245	127	178	127	194	156	212	178	186	108
2	A 4	63	203	127	144	144	156	156	138	178	160	212
3	B 1	78	138	125	144	178	150	186	133	130	144	167
4	C 1	70	122	113	22	138	127	100	113	96	144	108
5	E 3	50	300	222	54	117	233	54	186	199	150	82
6	F 3	62	245	127	170	127	203	127	239	92	186	120
7	F 4	55	203	127	127	127	257	127	178	89	194	120
8	H 3	70	138	139	122	163	203	100	163	39	257	174
9	H 6	72	245	190	144	138	203	92	186	100	233	41
10	K 3	71	212	270	245	127	203	170	245	54	264	37

Thrombelastographie
Maximale Thrombuselastizität

Tab. 23

Mittelwerte, Standardabweichung (S. D.) und Standardfehler für die Gruppe A (Angiopathien)
Die Meßzeitpunkte sind mit 1 - 5 durchnummeriert.

C = Ciofibrat

N = Negalip

C	1	Mittelwert	=	173,00	S. D.	=	47,66	St. Fehler	=	16,85
N	1		=	205,10		=	57,49		=	18,18
C	2		=	166,50		=	46,04		=	16,28
N	2		=	145,00		=	48,74		=	15,41
C	3		=	175,75		=	41,43		=	14,65
N	3		=	192,90		=	38,97		=	12,32
C	4		=	177,75		=	29,73		=	10,51
N	4		=	179,50		=	44,16		=	13,97
C	5		=	205,87		=	42,41		=	14,99
N	5		=	191,80		=	45,41		=	14,36

Obwohl nicht Gegenstand dieser Untersuchung, sei darauf hingewiesen, daß eine signifikante Senkung ($P \leq 0,05$) der Triglyzeride nachgewiesen werden konnte. Dabei bestand kein Unterschied zwischen Clofibrat und Negalip. Dieser Effekt war aber nur bei den Hyperlipidämikern vorhanden. Im Angiopathie-Kollektiv, in dem die Patienten normale Triglyzeridwerte hatten, konnten wir die in der Literatur beschriebene Senkung der Triglyzeride nicht bestätigen.

Bei den Cholesterinwerten ließen sich keine signifikanten Änderungen nachweisen.

DISKUSSION

Fibrinolyse

Unser Patientengut war zu klein, um in Bezug auf die Spontanfibrinolyse nach Fearnley irgendwelche Aussagen zu treffen. Die Methode selbst scheint uns außerdem nicht mehr zeitgemäß, da bessere und aussagekräftigere Methoden (Standardpapierfibrinolyse, Euglobulinlyse, etc.) zur Verfügung stehen.

Die statistisch errechnete Fibrinolysesteigerung bei der Standardpapierfibrinolyse korreliert mit den Ergebnissen anderer Untersucher, die eine Zunahme der fibrinolytischen Aktivität nach Clofibratgabe fanden (1, 2, 4, 35). Beim Vergleich der Patientenwerte mit denen der Kontrollplasmen mußten wir aber feststellen, daß wir die statistisch errechnete Lysesteigerung nicht aufrecht erhalten können.

Unsere Kritik an der statistischen Auswertung des IDV zielt darauf hinaus, daß sämtliche Berechnungen ohne Berücksichtigung der Kontrollplasmen erfolgte. Dadurch werden die für das Angiopathie-kollektiv errechneten signifikanten Lysesteigerungen praktisch wertlos, d. h. bei der Beurteilung, ob der errechnete Effekt thera-

peutisch von Bedeutung sein könnte. Diese Frage steht für einen etwaigen therapeutischen Einsatz im Vordergrund. Sie zu beantworten war Inhalt der Versuchsplanung.

Unsere Kontrollplasmen unterliegen allerdings ebenfalls Einschränkungen, da sie nicht "gepoolt" waren, sondern von jeweils drei, an den Versuchstagen wechselnden Spendern stammten. Für die Zukunft ist, wie auch schon von Beitinger (51) gefordert, gepooltes, tiefgefrorenes Kontrollplasma zu verwenden.

Thrombelastographie

Die bei allen Medikationskollektiven beider Gruppen auftretende Verkürzung der Reaktionszeit nach 1tägiger Behandlung können wir nicht sicher als Substanzeffekt, d. h. als Wirkung von Clofibrat oder Orotsäure, deuten. Auffällig in diesem Zusammenhang scheint die persistierende Reaktionszeitverkürzung nach 8tägiger Medikation. In der Literatur sind die Ergebnisse in dieser Hinsicht widersprüchlich.

Die signifikante Verkürzung von r im Angiopathiekollektiv wurde von Ebermaier (6) ebenfalls beobachtet, die bei Patienten mit nachgewiesenen Angiopathien und ohne Antikoagulantienbehandlung für Clofibrat die gleichen Veränderungen feststellte. Unterstützt wird unsere Beobachtung durch gegensinnige Veränderungen bei den Kontrollplasmawerten. Barth (1), der eine Verlängerung der Reaktionszeit beschreibt, verzichtet auf Kontrollwertbestimmungen.

Die im Angiopathiekollektiv für Negalip beobachtete Abnahme der maximalen Thrombuselastizität wird von Ebermaier für reines Clofibrat beschrieben. Um dieses Ergebnis zu erhärten, wären gleichzeitig Untersuchungen der Thrombozyten, der Thrombozytenfunktion und des Fibrinogens notwendig.

Insgesamt gesehen liegen aber die Patientenwerte deutlich über den Werten des Kontrollplasmas und auch außerhalb des von

Hartert (13, 14) angegebenen Normalbereichs ($\xi = 90 - 150$). Dies könnte im Zusammenhang mit der Grundkrankheit gesehen werden.

Für das Hauptziel der Untersuchung, eventuelle Unterschiede zwischen den Medikationsgruppen Clofibrat und Negalip nachzuweisen, kann die klare Aussage, daß keine solchen behandlungsspezifischen Unterschiede in Bezug auf die Fibrinolyse, die Reaktionszeit und die Gerinnselqualität bestehen, getroffen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

1.

Es sollte geprüft werden, ob bei der Medikation mit reinem Clofibrat und der Kombination aus Clofibrat und Orotsäure (Arbeitsname: Negalip) therapiespezifische Nebenwirkungen auf das Gerinnungs- und Fibrinolysesystem nachzuweisen sind. Geprüft wurden folgende Parameter:

Fibrinolyse mit den Methoden nach Fearnley und Goossens, Gerinnungszeit und Thrombuselastizität mit dem Thrombelastographen nach Hartert,

2.

Aus dem Patientengut der Medizinischen Poliklinik der Universität München wurden 43 Patienten in die Testreihe aufgenommen. 31 Patienten führten den Test zu Ende.

Bei allen Patienten waren angiographisch arterielle Gefäßverschlüsse nachgewiesen. 11 Patienten litten zusätzlich an einer seit längerer Zeit schon bestehenden Hyperlipidämie.

Alle Patienten waren ohne Antikoagulantienbehandlung.

3.

Die Patienten erhielten nach einem Zufallscode ihre Medikation: entweder reines Clofibrat in der Dosierung von 500 mg dreimal täglich oder die Kombination aus 450 mg Clofibrat und 50 mg Orotsäure (Negalip) ebenfalls dreimal täglich. Die Medikation wurde über 5 Wochen geführt.

Die Parameter wurden 6 Tage vor Medikation und am 1., 8. und 35 Tag der Tabletteneinnahme, sowie 8 Tage nach Absetzen der Medikation bestimmt.

Die Auswertung erfolgte getrennt für die Patienten mit Angiopathien und für die Patienten mit Angiopathien + Hyperlipidämie.

4.

Ergebnisse

Behandlungsspezifische Unterschiede zwischen Clofibrat und Negalip konnte bei keinem der Parameter mit Sicherheit festgestellt werden.

Die Spontanfibrinolyse brachte auf Grund der geringen Patientenzahl keine verwertbaren Ergebnisse.

Bei der Standardpapierfibrinolyse mußte die statistisch errechnete signifikante Lysesteigerung auf Grund des Vergleichs mit den Kontrollwerten in einer graphischen Darstellung zurückgenommen werden. Zu diesem Problem wird speziell Stellung genommen.

Im Angiopathie-Kollektiv beider Medikationsgruppen fand sich eine mit dem Thrombelastographen bestimmte signifikante Reaktionszeitverkürzung. Dieses Ergebnis steht teilweise im Widerspruch zu den in der Literatur gefundenen Angaben.

Für Negalip zeigte sich im Angiopathie-Kollektiv eine signifikante Abnahme der maximalen Thrombuselastizität. Dieses Ergebnis muß an Hand einer größeren Anzahl von Probanden

überprüft werden. Außerdem sollte dieser Befund durch gleichzeitige Untersuchungen der Thrombozyten, der Thrombozytenfunktion und des Fibrinogens erhärtet werden.

ANHANG

Über eine Modifikation der Standardpapierfibrinolyse nach Goossens.

Bei der Beschäftigung mit der Standardpapierfibrinolyse fiel auf, daß diese quantitative Methode dem Untersucher einen grossen Arbeitsaufwand und ein sorgfältiges Arbeiten abverlangt. Aus diesem Grund haben wir versucht, einige Verbesserungen einzuführen, die den Arbeitsaufwand und die Fehlermöglichkeiten reduzieren.

Als erstes haben wir untersucht, ob das Zerschneiden der Testfolien in 3×1 cm große Streifen zur Eluation nötig ist. Dabei stellte sich heraus, daß nach alleinigen Beschneiden der Ränder die Werte der Restfolien mit den Mittelwerten der einzeln eluierten 3×1 cm großen Streifen übereinstimmen. Die Maximalabweichungen betrugen 1 %. Neben der Arbeitersparnis konnten wir dadurch auch eine Fehlermöglichkeit, wie sie das Beschneiden der Folien ohne Zweifel darstellt, nahezu ausschließen. Weiter zeigte sich, daß die in der Arbeitsvorschrift angegebene Eluationszeit der Folien von 30 min nicht streng eingehalten zu werden braucht. Versuche ergaben, daß auch nach 60 und 90 min sich die Eluationswerte nicht mehr änderten. Die Mindestzeit von 30 min muß aber eingehalten werden.

Unser Hauptziel aber war, den gesamten Testablauf so zu automatisieren, daß zwischen Inkubation und Eluation keine manuellen Arbeiten mehr nötig sind.

Dabei stießen wir vornehmlich auf Materialschwierigkeiten, insbesondere bei den Pumpen für die Entfärberflüssigkeit (Elphor-Entfärber: Methanol-Eisessig) und bei den Ventilen.

Die Probleme konnten gelöst werden.

Die Testapparatur bestand aus rechteckigen Boxen aus (durchsichtigen) PVC, an deren Böden manuell zu bedienende Durchlaufhähne angebracht waren. Diese Hähne waren während der Inkubation geschlossen und mußten dann zur Wässerung und Färbung, bzw. Entfärbung von Hand geöffnet werden.

Die Durchlaufhähne mündeten in einer Rohrleitung, die durch ein elektromagnetisch zu betätigendes Ventil verschlossen werden konnte. Dieses Ventil wurde, ebenso wie die Pumpen für die Entfärberflüssigkeit, von einem Zeitschaltwerk gesteuert. An den Stirnseiten der Boxen waren Zuflußmöglichkeiten für die Wässerung und die Entfärbung geschaffen.

Da die Boxen auf einem Wasserbehälter standen, dessen Flüssigkeit durch ein Thermostat auf 37^o C gehalten wurde, war eine Beheizung der Boxen, wie sie zur Inkubation benötigt wurde, ermöglicht.

Durch diese Anordnung war Inkubation, Wässerung, Färbung und Entfärbung der Testfolien in einem geschlossenen System möglich.

Die ersten Ergebnisse mit dieser Modifikation der Standardpapierfibrinolyse (allerdings ohne Inkubation, da damals die Beheizung noch nicht möglich war) wurden von Weber (47) veröffentlicht.

Das Photo auf der nächsten Seite zeigt einen Vorläufer der Anlage, mit der Weber arbeitete. Als Ablaufventil wurde hier noch ein als Schlauchklemme umfunktionierter Scheibenwischermotor verwendet.



LITERATURVERZEICHNIS

1. Barth, P. und B. Kommerell: Wirkung von Clofibrat auf die Blutgerinnung. Med. Klin. 61, 1466 (1966)
2. Chakrabarti, R., Fearnley, G.R.: Effects of clofibrate on fibrinolysis, platelet stickiness, plasma-fibrinogen and serum-cholesterol. Lancet II, 1007 (1968)
3. Cotton, R.C., Wade, E.G.: Further observations on the effect of ethyl- α -p-chlorophenoxyisobutyrate and androsterone on plasma fibrinogen and serum cholesterol in patients with ischaemic heart disease. J. Atheroscler. Res. 6, 98 (1966)
4. Cotton, R.C., Wade, E.G.: Clofibrate and the fibrinolytic system. Lancet I, 263 (1969)
5. Creasey, W.A., Hankin, L., Handschuhmacher, R.E.: Purification and properties of orotidylate decarboxylases from yeast and rat liver. J. biol. Chem. 236, 2046 (1961)
6. Ebermaier, P.: Über den Einfluß von Clofibrat auf die Blutgerinnung. Inaug. Diss. München 1971
7. Fitzgerald, F.D.: Wirkungsweise und klinische Erfolge von Regelan (Clofibrat). Wien. klin. Wschr. 79, 720 (1968)
8. Goossens, N.: Spontaneous Paperfibrinolysis, XI. Congr. of the Internat. Soc. of Hematol., Sydney 1966
9. Goossens, N.: Über Fibrinolyseaktivierung in vitro und in vivo durch Nikotinsäure, Heparin und deren Mischungen. Med. Welt 18, 899 (1967)

10. Gordon, T., P. Sorlie and W.B. Kannel: Section 27.
Coronary Heart Disease, Atherothrombotic Brain Infarction,
Intermittent Claudication - A Multivariate Analysis of Some
Factors Related to Their Incidence; The Framingham Study;
An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease.
Editors: Kannel, W.B. and T. Gordon, 1971. Superintendent
of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington
11. Hammerl, H.: Klinisch-experimentelle Fettstoffwechselunter-
suchungen mit Regelan. Wien. klin. Wschr. 79, 720 (1968)
12. Handschuhmacher, R.E., W.A. Creasey, J.J. Jaffe, C.A.
Pasternak, L. Hankin: The Charge Profile of the Tropo-
collagen Macromolecule and the Packing Arrangement in
Native-Type Collagen Fibrils. Proc. nat. Acad. Sci. 46,
178 (1960)
13. Hartert, H.: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastos-
graphie. Einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin. Wschr.
37/38, 577 (1948)
14. Hartert, H.: Die Thrombelastographie. Eine Methode zur
physikalischen Analyse des Blutgerinnungsvorgangs.
Z. ges. exp. Med. 117, 189 (1951)
15. Heyden, S., J.C. Cassel, A. Bartel, H.A. Tyroler, C.G.
Hames and J.C. Cornoni: Body Weight and Cigarette Smoking
as Risk Factors. Arch. Int. Med. 128, 915 (1971)
16. Heyden, S.: Epidemiologie zerebraler Gefäßverschlüsse.
Verhandlungen Dtsch. Ges. Inn. Med., 78, Kongreß 1972
I.F. Bergmann, München

17. Heyden, S.: Risikofaktoren für das Herz. Ergebnisse und Konsequenzen der post-Framingham-Studien. Studienreihe Boehringer Mannheim (1974)
18. Hunninghake, D.B., D.R. Tucker, D.L. Azarnoff: Long-term effects of clofibrate (Atromid-S) on serum lipids in man. *Circulation* 39, 675 (1969)
19. Kannel, W.B., E.J. LeBauer, T.R. Dawber and P.M. McNamara: Relation of Body Weight to Development of Coronary Heart Disease. The Framingham Study. *Circulation* 35, 734 (1967 b)
20. Kannel, W.B., W.P. Castelli, T. Gordon and P.M. McNamara: Serum Cholesterol, Lipoproteins and the Risk of Coronary Heart Disease. *Ann. Int. Med.* 74, 1 (1971)
21. Keys, A.: Blood Lipids in Man - Brief Review. *J. Amer. Diet. Assoc.* 51, 508 (1967)
22. Kushima, K.: *Med. Osaka Univ.* 9, 549 (1958)
23. Laubinger, G.: Bedeutung des Clofibrats für die Behandlung der Fettstoffwechselstörungen. *Med. Klin.* 63, 139 (1968)
24. Marchetti, M.P., P. Puddu, C.M. Caldarera: Metabolic aspects of orotic acid fatty liver. Nucleotide control mechanism of lipid metabolism. *Biochem. J.* 92, 46 (1964)
25. Oliver, M.F.: The current status of ethyl chlorophenoxyisobutyrate (Atromid-S). *Progr. biochem. Pharmacol.* 2, 315 (1967)

26. Oliver, M.F.: A Brief Review of some of the Effects of ethyl chlorophenoxyisobutyrate (Atromid-S). In: Patho-physiologische und klinische Aspekte des Fettstoffwechsels, Symposium Heidelberg 1965, Thieme Verlag Stuttgart 1966
27. Oosterhuis, G.J.: The long-term use of Atromid-S. The effect of Atromid-S in different dosages, with and without diet, on blood cholesterol and seasonal variations, *Geneesk. Gids* 1, 43 (1969)
28. Rajalakshmi, S., D.S.R. Sarma, P.S. Sarma: Studies on orotic acid fatty liver. *Biochem. J.* 80, 375 (1961)
29. Rommel, K., D. Georg, G. Mähr und M. Török: Wirkungen und Nebenwirkungen der Orotsäure. *Med. Welt* 22, 1220 (1966)
30. Schorer B.: Über die Standardisierung und Vereinfachung der Spontanpapierfibrinolyse (Eluationsmethode). *Med. Diss.* München (1970)
31. Schwietzer, C.H.: Physiologische Eigenschaften der Orotsäure. *Biochem. Z.* 328, 291 (1956)
32. Schwietzer, C.H.: Orotic acid as a medicament. *Ther. d. Gegenw.* 1, 65 (1963)
33. Sipos, J.: Zur Methode der Spontanpapierfibrinolyse. *Med. Diss.* München (1967)
34. Smith, R.B.W., I.A.M. Prior, N.J. Cooke: The Effect of Clofibrate on Raised Serum Lipid Levels. *N. Z. med. J.* 68 231 (1968)

35. Srivastava, S.C., M.J. Smith, H.A. Dewar: The Effect of Atromid on Fibrinolytic Activity of Patients with ischaemic Heart Disease and Hypercholesterolaemia. *J. Atheroscler. Res.* 3, 640 (1963)
36. Stammler, J. and F.H. Epstein: Coronary Heart Disease: Risk Factors as Guides to Preventive Action. *Prev. Med.* 1, 23 (1972)
37. Stammler, J.: Epidemiology of Coronary Heart Disease. *Med. Clin. N. Amer.* 57, 5 (1973)
38. Standerfer, S.B., P. Handler: Fatty liver induced by orotic acid feeding. *Proc. Soc. exp. Biol.* 90, 270 (1955)
39. Statistisches Bundesamt Wiesbaden: Bevölkerung und Kultur, Reihe 7 Gesundheitswesen, Stuttgart/Mainz 1960 - 1974
40. Strisower, E.H., G. Adamson, A.B. Strisower: Treatment of Hyperlipidemias. *Amer. J. Med.* 45, 488 (1968)
41. Thorp, J.M. and W.S. Waring: Modification of Metabolism and Distribution of Lipids by Ethylchlorophenoxyisobutyrate. *Nature* 194, 948 (1962)
42. Thorp, J.M., R.C. Cotton, M.F. Oliver: Role of the Endocrine System in the Regulation of Plasma Lipids and Fibrinogen, with Particular Reference to the Effects of Atromid-S. *Progr. biochem. Pharmacol.* 4, 611 (1968)
43. Tyroler, H.A., S. Heyden, A. Bartel, C. Cassel, J.C. Conroni, C.G. Hames and D. Kleinbaum: Blood Pressure and Cholesterol as Coronary Heart Disease Risk Factors. *Arch. Int. Med.* 128, 907 (1971)

44. Vaissman, I., D. Kamel, C. Fraga Filho: Reduction of serum cholesterol and triglycerids by ethyl p-chlorophenoxyisobutyrate. Hospital 73, 3 (1968)
45. Villadolid, L.S., A.I. Iledan, E.O. Bacani, L. Velarde: Experiences with clofibrate as a serum lowering agent. Acta med. Philippina 5, 164 (1969)
46. Wagner, H., B. Frosch: Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen mit Äthyl-a-p-Chlorphenoxyisobutyrat. Med. Klin. 59, 1872 (1964)
47. Weber, B.: Untersuchungen über die fibrinolytische Aktivität des Plasmas gesunder Versuchspersonen mit einer Modifikation der Standardpapierfibrinolyse. Med. Diss. München 1975
48. Westlund, K. and R. Nicolaysen: Ten Year Mortality and Morbidity Related to Serum Cholesterol. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 30, Suppl. 127 (1972)
49. Windmueller, H.G.: An Orotic acid Induced, Adenine-reversed Inhibition of Hepatic Lipoprotein Secretion in the Rat. J. biol. Chem. 239, 530 (1964)
50. Zantl, H.: Fibrinolysebestimmungsmethoden und Fibrinolyseaktivierung durch Heparin und Nikotinsäure. Med. Diss. München 1966
51. Beitingen, B.: Über die fibrinolytische Aktivität von Humanplasma unter verschiedenen Lagerungsbedingungen, gemessen mit der Standardpapierfibrinolyse. Med. Diss. München 1973

LEBENS LAUF

15. 12. 47 geboren in Neustadt/WN
- Sept. 54 Einschulung in die Volksschule in Weiden/Opf.
- Sept. 60 Eintritt in die Staatl. Realschule in Waldsassen
- Juli 64 Abschluß der Realschule mit der Mittleren Reife
- Sept. 64 Übertritt in das Maria-Theresia-Gymnasium in
München
- Juli 68 Abitur
- Nov. 68 Beginn des Medizinstudiums an der LMU in
München
- Okt. 69 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
- April 71 Ärztliche Vorprüfung
- Dez. 74 Staatsexamen
- Feb. 75 Medizinalassistentenzeit am Kreiskrankenhaus
Vilsbiburg
- Juni 75 Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Mallers-
dorf
- März 76 Ableistung der Wehrpflicht als Stabsarzt in
Mitterharthausen

